

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

氏名 福島庸晃

論文題目

Small-molecule Hedgehog inhibitor attenuates
the leukemia-initiation potential of acute myeloid leukemia cells

(低分子化合物ヘッジホッグ阻害剤は

急性骨髄性白血病細胞の白血病構築能を抑制する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主査委員

朴下 みゆき

名古屋大学教授

委員

高橋 義行

名古屋大学教授

委員

安藤 雄一

名古屋大学教授

指導教授

清井 一二

論文審査の結果の要旨

ヘッジホッグ (Hh) 阻害剤である PF-04449913 (PF-913) を用いて、急性骨髓性白血病 (AML) 細胞に対する Hh 阻害剤の作用機序を検証した。患者検体から樹立した AML マウスモデルを用いて、PF-913 が AML 細胞の白血病構築能を抑制することを示した。また、患者検体を用いた *in vitro* の実験系では、PF-913 が静止期にある AML 幹細胞を減少させることを示した。さらには、AML 細胞株とストローマ細胞株とを共培養させた実験系では、PF-913 が AML 細胞の抗がん剤に対する抵抗性を解除することから、PF-913 と抗がん剤との併用療法の論理的根拠を示した。

本研究に対し、以下の点を議論した。

- 既報では *FLT3*-ITD 変異を伴う AMLにおいて Hh シグナルが活性化していることが報告されており、*FLT3*-ITD 変異を伴う AML 細胞株を用いて PF-913 と抗がん剤との併用効果を示した *in vitro* の実験系では、PF-913 の効果がより強く確認された可能性がある。また、同様の実験系において、PF-913 が AML 細胞の *FLT3* キナーゼ阻害剤に対する抵抗性を解除することも示した。
- AML マウスモデルを用いた実験系では、別の患者検体から樹立した複数のマウスモデルにおいても、PF-913 が AML 細胞の白血病構築能を抑制するという同様の結果が得られている。PF-913 があらゆる病型の AML 細胞に普遍的に効果を有するかどうかについては、今後の検討課題である。
- PF-913 が AML 幹細胞の細胞周期を静止期から増殖期に変化させることを示したが、その結果として AML 細胞が一時的に増殖に転じることが想定される。AML 細胞株を用いた *in vivo* の実験系において、一部の AML 細胞株ではあるが、PF-913 が細胞増殖を促進することを確認している。ただし、それは 3 日目までに認められる事象であり、抗がん剤との併用療法により克服できる問題と考える。

本研究は、AML に対する Hh 阻害剤による治療法を確立する上で、重要な知見を提供了した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第 号	氏名 福島庸晃
試験担当者	主査 指導教授	北下と 千 高橋義行 安藤雄一 香井 仁

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. *FLT3-ITD*変異を伴うAML細胞に対するHh阻害剤の効果について
2. Hh阻害剤のAML細胞に対する効果の普遍性について
3. Hh阻害剤がAML幹細胞を静止期から増殖期に移行させることにより生じる問題点について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、血液・腫瘍内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員会議の上、合格と判断した。